

■技术·思维

妊娠滋养细胞肿瘤的治疗策略(上)

□李灿宇

GTN的分类

妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)是一组由于胎盘滋养细胞异常发育及增殖导致的恶性肿瘤,分为侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。

目前,随着化疗方案的进一步发展与完善,以及人绒毛

膜促性腺激素(一种肿瘤标志物)的广泛应用,GTN的总体治愈率已经超过90%。在一项相关研究中,低危组患者的治愈率接近100%,高危组患者的治愈率达到80%~90%。

侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌患者的治疗以化疗为主,少数

情况下结合手术、放疗、免疫治疗等手段。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤属于中间型滋养细胞肿瘤,由于缺乏特异性的临床表现和敏感性的肿瘤标志物,诊断起来相对复杂。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤患者

的治疗以手术治疗为主,病灶局限于子宫时接受子宫切除术;有子宫外转移或侵袭时,需要切除可切除的病灶,并且医生会根据预后不良因素制订辅助化疗方案。

现在,对GTN的诊治主要参考NCCN(美国国立综

合癌症网络)指南和FIGO(国际妇产科联盟)指南。这两个指南在诊治GTN方面虽然有细微的区别,但是总的治疗原则是一致的。在诊治GTN方面,我国的指南则结合NCCN指南和FIGO指南进行更新。

低危GTN患者和高危GTN患者的治疗

表1 GTN FIGO 2000年临床分期标准

期别	定义
I	病变局限于子宫
II	病变超出子宫但局限于生殖器官(宫腔、附件及阴道)
III	病变转移至肺,伴或不伴生殖道转移
IV	病变转移至脑、肝、肠、肾等其他器官

表2 GTN FIGO 2000年预后评分标准

预后因素	计分(分)			
	0	1	2	4
年龄(岁)	<40	≥40		
末次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
妊娠终止至化疗开始间隔(月)	<4	4~6	7~12	>12
人绒毛膜促性腺激素(国际单位/升)	<10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	10 ⁵
肿瘤最大直径(厘米)	<3	3~5	>5	
转移部位	肺	脾、肾	消化道	脑、肝
转移瘤数目(个)	0	1~4	5~8	>8
化疗			单药化疗	多药化疗

肺内转移瘤直径超过3厘米者予以记数;总计分0分~6分为低危,≥7分为高危。

低危GTN患者的化疗 诊治,国内外均应用的是FIGO 2000 对于侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌的 年临床分期标准及预后评分标准。

对于≤4分的低危患者,可采用甲氨蝶呤或更生霉素(又名放线菌素D)单药治疗,目前一线推荐的是甲氨蝶呤或更生霉素5日方案。在我国,相关教科书曾推荐氟尿嘧啶/氟尿苷治疗方案。2015年,FIGO指南删除了这一方案。如何选择甲氨蝶呤与更生霉素?目前认为两者的疗效基本相当,更生霉素的疗效可能略高。2016年,Lawrie(劳里,音译)等分析了包括7项随机对照试验、667例患者的资料,得出以下结论:更生霉素的治愈率比甲氨蝶呤要高。

由此可见,对低危患者来说,在排

除禁忌证后,更生霉素可以作为首选的治疗方案。目前认为更生霉素5日方案和1日冲击方案疗效无明显差异。2016年,劳里等对多个临床研究进行系统综述,得出以下结论:更生霉素的初始治愈率更高,甲氨蝶呤的初始耐药率更高。从药物副作用的角度来看,甲氨蝶呤与更生霉素无显著差异。患者发生脱发,更常见于更生霉素方案;患者发生黏膜炎,更常见于甲氨蝶呤方案。当然,也有文献报道更生霉素的严重不良事件发生风险更大。因此,不论是FIGO指南还是NCCN指南,都把甲氨蝶呤单药治疗5日方案或者8日方案作为标准的一线治疗方案。而2022年NCCN指南将甲氨蝶呤和更生霉素单药方案作为首选的一线方案;同时提出,使用更生霉素静脉推注的脉冲给药方案不能用作甲氨蝶呤耐药的二线化疗或者诊断为绒毛膜癌患者的初始治疗方案。

低危且评分为5分~6分的患者接受单药化疗,耐药率比较高。对于预后评分5分~6分或病理诊断为绒毛膜癌的低危患者,单药化疗的失败率明显升高,应直接采用联合化疗方案来减少化疗的疗程数和耐药现象的发生。

综上所述,对于预后评分为低危的GTN患者的治疗应采用分层策略。对于预后评分为0分~4分、末次妊娠为葡萄胎、病理诊断为非绒毛膜癌的患者采用单药方案;对于预后评分5分~6分或病理诊断为绒毛膜癌的低危患者,应直接采用联合化疗方案。

(作者供职于河南省郑州大学第三附属医院)

河南省耳鼻咽喉头颈外科学学科的发展研究

□王广科 毕春晓

耳鼻咽喉头颈外科学是研究耳、鼻、咽、喉、气管、食管诸器官及颅底、颈部和上纵隔诸部位的解剖、生理和疾病现象的一门科学。

自20世纪90年代以来,在全国创建一流学科理念的指导下,河南省耳鼻咽喉头颈外科学发展迅速。

学科现状

河南省医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会(简称分会)积极开展科普知识宣传和适宜技术推广活动。分会多次举办高质量的学术年会,搭建高水平的学术交流平台,举办青年手术视频比赛、“精准战疫”鼻科论坛等;邀请国内知名专家来河南省做专题讲座,进行手术演示和手术带教等。分会与国内外知名医院共建共享临床病种数据库和生物样本资源库,加强科研合作、多中心研究;多次派专家参加国内外学术会议,进行学术交流,并在大会上发言。

疾病预防

根据《河南省人民政府关于印发河南省“十四五”公共卫生体系和全民健康规划的通知》中

的“办好预防出生缺陷免费产前筛查、新生儿疾病筛查及产前诊断等民生实事”要求,分会组织专家团队,帮扶、监督各地市规范开展新生儿听力障碍筛查工作;制订鼻咽喉镜检查标准与规范,积极开展鼻咽喉癌的早期筛查和早期诊断。

疾病诊治

分会积极推动耳神经外科的发展,在河南省广泛开展复杂人工耳蜗植入术、微创人工耳蜗植入术、保存残余听力的人工耳蜗植入术等先进技术,同时注重耳聋基因筛查、耳聋防治等基础研究。

对于咽喉手术,河南省在保持传统优势的基础上改良手术方式,使微创手术有了极大的发展。以鼻腔扩容术、腭咽成形术为代表的睡眠外科手术,提高了

成人睡眠疾病的治疗效果,减少了围手术期并发症的发生。多家医学中心建立了睡眠中心,为患者提供精准化诊治。在河南省医学会的带领下,分会积极开展精准化鼾症治疗的适宜技术推广活动。

传统的喉癌、下咽癌及甲状腺肿瘤的手术切除是头颈部疾病治疗的基础。随着手术方式的改良,手术设备的革新,颈段食管癌的切除与功能重建和喉癌等恶性肿瘤功能性切除等手术的临床治愈率显著提高。

目前,河南省耳鼻咽喉头颈外科学手术正向着微创化的方向发展,在治疗效果上更注重功能保护,有效地挽救了患者生命并显著提高了他们的生活质量。随着放疗及化疗技术的不断进步,以头颈部肿瘤外科治疗为中心的综合治疗逐渐显现其独特魅力,提高了肿瘤患者的生存率及生活质量。近年来,肿瘤的免疫治疗引起了广泛重视,是未来头颈部肿瘤研究及治疗的重要发展方向。

发展趋势

目前,河南省耳鼻咽喉头颈

外科学在部分领域的发展和研究成果水平明显落后于国内外先进地区的水平。基于此,分会应有建立大学科的意识,开展具有循证医学临床高质量数据支持的多中心流行病学研究,建立临床操作规范,制订诊治指南,进行技术准入的研究。在耳科学方面,分会要加强先进的听力学检测技术的相关研究,重视人才培养,规范全省范围内的耳聋基因诊断流程,制订标准统一的人工耳蜗及其他人工听觉装置的临床技术规范与指南。在鼻科学方面,分会要建立适用于不同需要的慢性鼻窦炎诊断标准。分会应根据河南省的实际情况,建立一种适应省情的鼻内镜外科技术分级、准入制度、培训体系等。在咽喉科学方面,分会要加强嗓音显微外科手术的规范化,以

及胃食管反流与耳鼻咽喉头颈科疾病的关系的研究。

总之,分会要认清差距,紧跟国内外耳鼻咽喉头颈外科学发展的步伐,不断提高诊治水平。

目标规划

河南省耳鼻咽喉头颈外科学需要紧跟时代发展的步伐,以临床疾病谱的变化为调整研究重点的风向标,借助优势专业和亚学科快速发展,不断提高整体实力。

分会要培养高素质的人才,将基础研究与临床应用紧密结合起来,营造创新性与实用性相结合的研究氛围,采取从综合化到标准化再到个性化的治疗策略,不断促进河南省耳鼻咽喉头颈外科学发展,造福河南省人民。



临床笔记

病例

2023年3月,来自河南商丘的朱女士因“右颈部肿物”来到河南省肿瘤医院甲状腺头颈外科就诊。科主任秦建武接诊了她。

经过查体,秦建武高度怀疑朱女士为分化差的甲状腺癌,而这种癌几乎没有临床R0切除(完整切除)的手术机会。

秦建武安排朱女士进行甲状腺肿瘤粗针穿刺。病理学检查结果显示:分化差的甲状腺癌,未分化癌可能性大。同时,CT检查结果显示:双侧甲状腺多发肿瘤,右侧肿瘤巨大,明显压迫气管并移位,肿瘤侵犯喉、咽周围肌肉并部分包绕食管。

分析

与常见的分化型甲状腺癌不同,甲状腺未分化癌是一种发病率低但恶性程度极高的甲状腺癌类型。甲状腺未分化癌侵袭性强、转移率高,许多患者在就诊时已处于晚期。对于甲状腺未分化癌,虽然既往会采取手术联合放疗、化疗的综合治疗方法,但是因为在发现初期肿瘤便侵犯严重、转移广泛,手术很难做到临床R0切除,即便术后进行放疗、化疗,患者的临床获益也非常有限。相关资料显示,甲状腺未分化癌的平均生存期为2个月~6个月,6个月致死率为68.4%,12个月致死率为80.7%。

“根据目前的检查结果,按照传统的治疗方法,患者没有手术机会。患者可以尝试做基因检测。如果基因检测结果提示有特异的靶基因突变,就可以用基因药物进行治疗;如果没有特异的靶基因突变,患者的自然生存时间为半年左右。”秦建武对患者家属说。

3天后,基因检测报告出来了,显示BRAF基因(一种原癌基因)V600E位点(是BRAF基因上最容易发生癌变的一个位点)突变。这样的话,朱女士就有机会用针对BRAF基因突变的特异性靶点药物“曲美替尼+达拉非尼”进行治疗。近两年,秦建武团队已经对多个伴有BRAF基因突变的甲状腺未分化癌患者运用此方案进行治疗。这些患者的病情均明显缓解。

不幸的是,基因检测报告显示TERT基因(端粒酶逆转录酶基因)突变。相关资料表明,即使是预后很好的甲状腺乳头状癌,一旦出现BRAF基因和TERT基因双突变,术后复发率明显升高,患者的远期生存率大大降低。

综合所有检查结果,秦建武团队再次对朱女士的病情进行充分评估,认为朱女士目前处于疾病进展期,肿瘤生长速度快,且与周围重要结构(颈部血管、气管、食管、喉返神经等)关系紧密,手术不能达到临床R0切除。近年来,对BRAF基因突变的甲状腺未分化癌患者,秦建武团队运用“曲美替尼+达拉非尼”的特异性靶向治疗方法,发现许多患者的肿瘤明显缩小,并在一定程度上延缓肿瘤的进展,但是截至目前,尚没有患者重获可以临床R0切除的机会。秦建武团队发现,部分甲状腺未分化癌患者接受这种治疗后一年左右会出现耐药现象,肿瘤继续快速生长;部分患者会因为高额的医药费难以维持治疗,一旦停止服用药物,肿瘤便会在短期内(2周~4周)出现报复性进展。

朱女士出现双基因突变,预后会更差,即便服用针对BRAF基因突变的靶向药物,前景也不乐观。

朱女士的家人说要不惜一切代价救治她。秦建武经过慎重考虑,认为制订整体治疗方案和找到最恰当的手术时机是朱女士获得最佳治疗效果及预后的关键。在多学科会诊中,专家们对朱女士的病情及治疗方案的可行性进行了充分讨论,认为可以先进行靶向药物治疗,定期通过影像学检查评估朱女士的治疗效果,必要时可以尝试进行新辅助诱导治疗[“曲美替尼+达拉非尼”+PD-1/PD-L1单抗(均为免疫治疗药物)],争取选择合适的时机进行一期手术治疗,力争一次手术达到临床R0切除的目的。

治疗

在之后的3个月里,朱女士接受了“曲美替尼+达拉非尼”的联合靶向药物治疗,肿瘤及颈部淋巴结明显缩小,颈部不适症状明显改善,但CT(计算机层析成像)检查结果显示肿瘤与气管、喉、食管鞘等重要结构的关系仍然密切,不具备临床R0切除的条件。在第二次多学科会诊中,专家们决定采用先前制订的新辅助诱导治疗方案,为朱女士争取最大的手术机会。庆幸的是,经过3个月的新辅助诱导治疗,朱女士喉旁的肿瘤完全退缩,受压的气管也基本回归正中位置,并且肿瘤与颈动脉之间出现可以外科分离的间隙,已经完全具备外科手术条件。经过充分的术前准备,秦建武团队对朱女士进行了甲状腺未分化癌根治加颈部淋巴结清扫术。术中,他们发现肿瘤完全退缩,与周围组织没有肉眼可见的粘连,原来受累的气管、食管、喉、咽、颈鞘血管等都得以完整保留。手术成功。一周后,朱女士出院,回家休息两周后将继续进行放射治疗。

秦建武说,甲状腺未分化癌的治疗一直是甲状腺癌治疗领域的一个难题。对于朱女士,他们进行新辅助诱导治疗,收到了意想不到的效果,更重要的是为手术的临床R0切除创造了机会。这种治疗为甲状腺未分化癌患者带来了希望。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

电话:(0371)85967002

投稿邮箱:337852179@qq.com

邮编:450046

地址:郑州市金水东路河南省卫生健康委8楼

医药卫生报社总编室